



4-месячный режим лечения не-тяжелого туберкулёза у детей и подростков

Сабина Веркуий, ВОЗ GTB
Виртуальный медицинский консилиум
27 сентября 2024

Руководство ВОЗ

Подходы к диагностике туберкулеза

- Использование быстрых диагностических тестов Xpert Ultra и MTB/RIF на **студе**, носоглоточном аспирате, желудочном аспирате и мокроте
- Использование интегрированных **алгоритмов принятия решений** о лечении (примеры на основе фактических данных в оперативном руководстве)



скрининг на ТБ

- Скрининг симптомов и рентген грудной клетки для контактов с ТБ <15 лет
- Скрининг симптомов и контактов для детей с ВИЧ <10 лет
- Использование рентгена грудной клетки (с CAD), mWRD в ≥15 лет
- Использование рентген грудной клетки, CRP, mWRD у ЛЖВ ≥15 лет

Лечение туберкулеза

- 4-месячный режим (2HRZ(E)/2HR) для **нетяжелого ТБ** (3 месяца – 16 лет) – критерии соответствия, подробно описанные в оперативном руководстве
- Альтернативные режимы для **туберкулезного менингита**: 6HRZEto и 2HRZ(E)/10HR
- Использование **бедаквилина и деламаида** для всех возрастов (МЛУ/РУ-ТБ)

Models of TB care

- Decentralized TB services
- Family-centred, integrated services

Профилактика ТБ

- БЦЖ
- Профилактическое лечение ТБ:
 - Целевая группа: контакты ТБ, дети и ЛЖВ
 - режимы: 3HR, 3HP, 1HP, 6-9H
- Профилактика и контроль ТБ инфекции

Руководства: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>

Практические справочники: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

Платформа ВОЗ по обмену знаниями о туберкулезе : <https://extranet.who.int/tbknowledge>

Рекомендуемые схемы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза

	Интенсивная фаза	Продолжительная фаза
4-месячные схемы		
Нетяжелый туберкулез легких или периферический туберкулез легких у детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет	2HRZ or 2HRZE	2HR
Легочный ТБ любой степени тяжести у подростков ≥ 12 лет	2HPMZ	2HPM
6-месячные схемы		
Любой возраст, за исключением тяжелой формы ВТБ	2HRZ or 2HRZE	4HR
Режимы лечения тяжелого ВТБ, включая туберкулезный менингит		
Любой возраст (0-19 лет), бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный ЛЧ-ТБ менингит	6HRZEto	
Любой ребенок и подросток с тяжелой формой ВТБ (туберкулезный менингит и костно-суставной туберкулез)	2HRZE	10HR

Электронные курсы по туберкулезу у детей и подростков

#END TB Channel
E-LEARNING COURSE ON
TB IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS FOR
HEALTHCARE
WORKERS



<https://openwho.org/courses/TB-child-adolescent-EN>

#END TB Channel
E-LEARNING COURSE ON
TB IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS:
PROGRAMMATIC
CONSIDERATIONS



<https://openwho.org/courses/TB-child-adolescent-programmatic>

Прежде чем записываться на курсы, зарегистрируйтесь на openwho.org

Более короткая продолжительность лечения у детей с нетяжелым туберкулезом

У детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелым туберкулезом (без подозрения или доказательства наличия МЛУ/РУ-ТБ) следует использовать 4-месячную схему лечения (2HRZ(E)/2HR).

(Сильная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах)

SHINE:
Shorter
Treatment
for Minimal
Tuberculosis
in Children



Примечания:

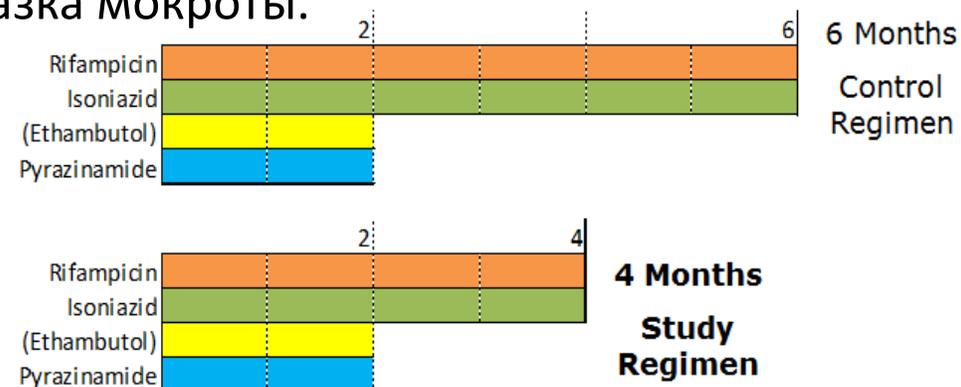
- **Нетяжелый туберкулез** определяется как: туберкулез периферических лимфатических узлов; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без обструкции дыхательных путей; неосложненный туберкулезный плевральный выпот или пауцибациллярное, некавернозное заболевание, ограниченное одной долей легких и без милиарного рисунка
- Дети и подростки, которые **не соответствуют критериям нетяжелого туберкулеза**, должны получать стандартную 6-месячную схему лечения (2HRZE/4HR) или рекомендуемые схемы лечения для тяжелых форм внелегочного туберкулеза
- Использование **этамбутола** в первые 2 месяца лечения рекомендуется в условиях высокой распространенности ВИЧ или устойчивости к изониазиду

Стандартные препараты первой линии;
продолжительная фаза сокращена до 2 месяцев

Дизайн испытания SHINE



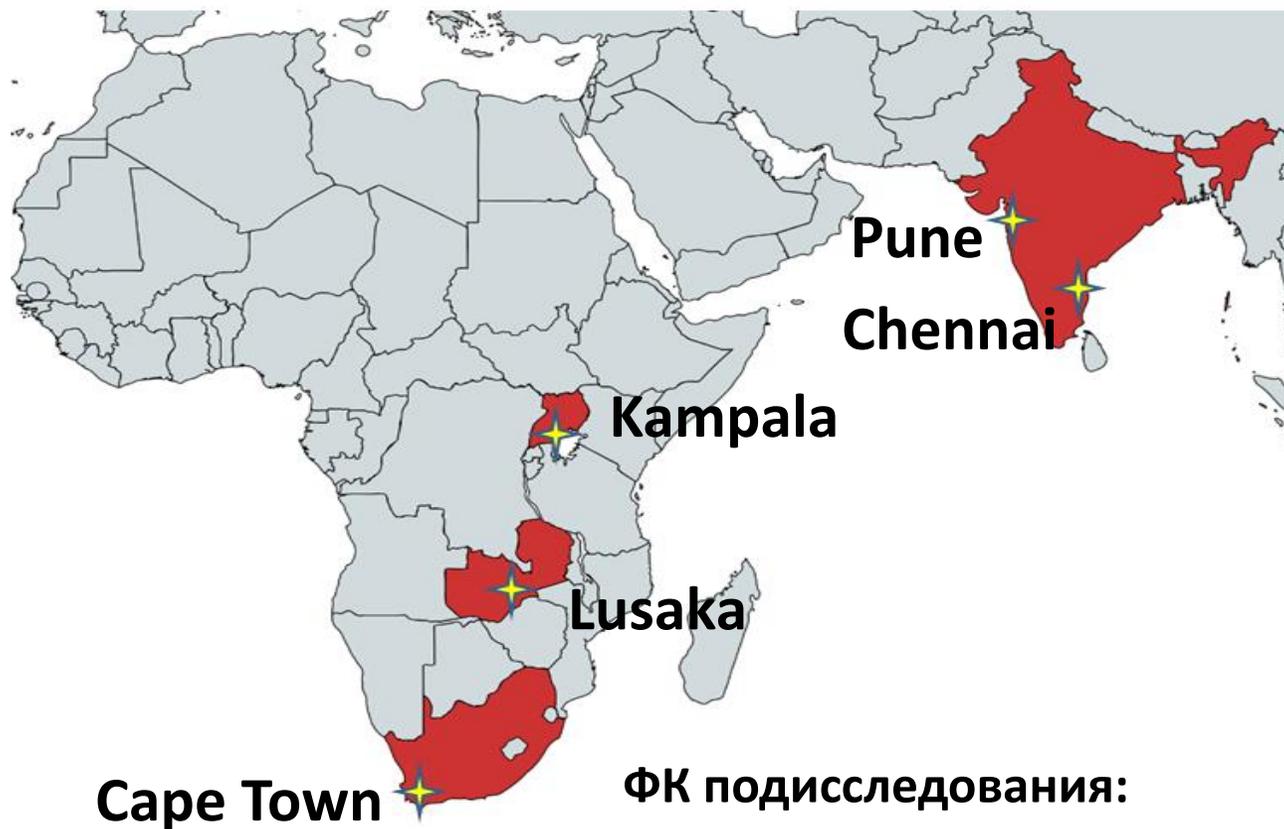
SHINE — открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы, в котором сравнивалось стандартное 6-месячное лечение с 4-месячным у детей с нетяжелым (минимальным) туберкулезом с отрицательным результатом мазка мокроты.



В ходе испытаний использовались весовые диапазоны ВОЗ и новые диспергируемые формулы с фиксированной дозировкой.



Места проведения испытаний SHINE и популяция



Cape Town

ФК подисследования:

UTH, Кейптаун, ЮАР
Неймеген, Нидерланды
Ченнаи, Индия

Координация:

MRC STU в UCL, Лондон,
Великобритания

Основные критерии включения:

- Возраст 0–16 лет, вес ≥ 3 кг
- Нет лекарственной устойчивости
- Клиническое решение о лечении ТБ
- Симптоматический, но нетяжелый туберкулез*
- Отрицательный мазок в респираторных образцах
- Допускается положительный результат GeneXpert
- Не лечился от ТБ в течение предыдущих 2 лет
- Известный ВИЧ-статус (положительный или отрицательный)

***Нетяжелый ТБ:** ТБ дыхательных путей, ограниченный одной долей (консолидация < 1 доли) без полостей, без признаков милиарного ТБ, без осложненного плеврального выпота и без клинически значимой обструкции дыхательных путей; или ТБ периферических лимфатических узлов

Основные результаты эффективности



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 10, 2022

VOL. 386 NO. 10

Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya, C. Chabala, M. Palmer, A. Kinikar, S. Hissar, L. Choo, P. Musoke, V. Mulenga, V. Mave, B. Joseph, K. LeBeau, M.J. Thomason, R.B. Mboizi, M. Kapasa, M.M. van der Zalm, P. Raichur, P.K. Bhavani, H. McIlleron, A.-M. Demers, R. Aarnoutse, J. Love-Koh, J.A. Seddon, S.B. Welch, S.M. Graham, A.C. Hesselings, D.M. Gibb, and A.M. Crook, for the SHINE Trial Team*

No. of Patients 4-Month Treatment 6-Month Treatment

no. of participants with event/total no. (%)

Risk Difference (95% CI)

percentage points

Primary outcome

Modified intention-to-treat population 1145 16/572 (3) 18/573 (3) -0.3 (-2.3 to 1.6)

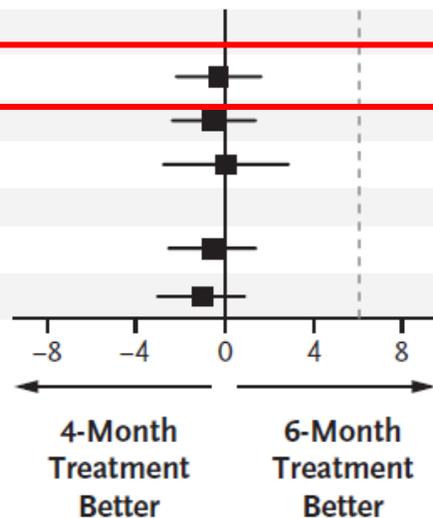
Per-protocol population 1121 14/563 (2) 17/558 (3) -0.6 (-2.5 to 1.4)

Intention-to-treat population 1204 44/602 (7) 44/602 (7) 0 (-2.9 to 2.9)

Key secondary outcome

Modified intention-to-treat population 910 10/450 (2) 13/460 (3) -0.6 (-2.6 to 1.4)

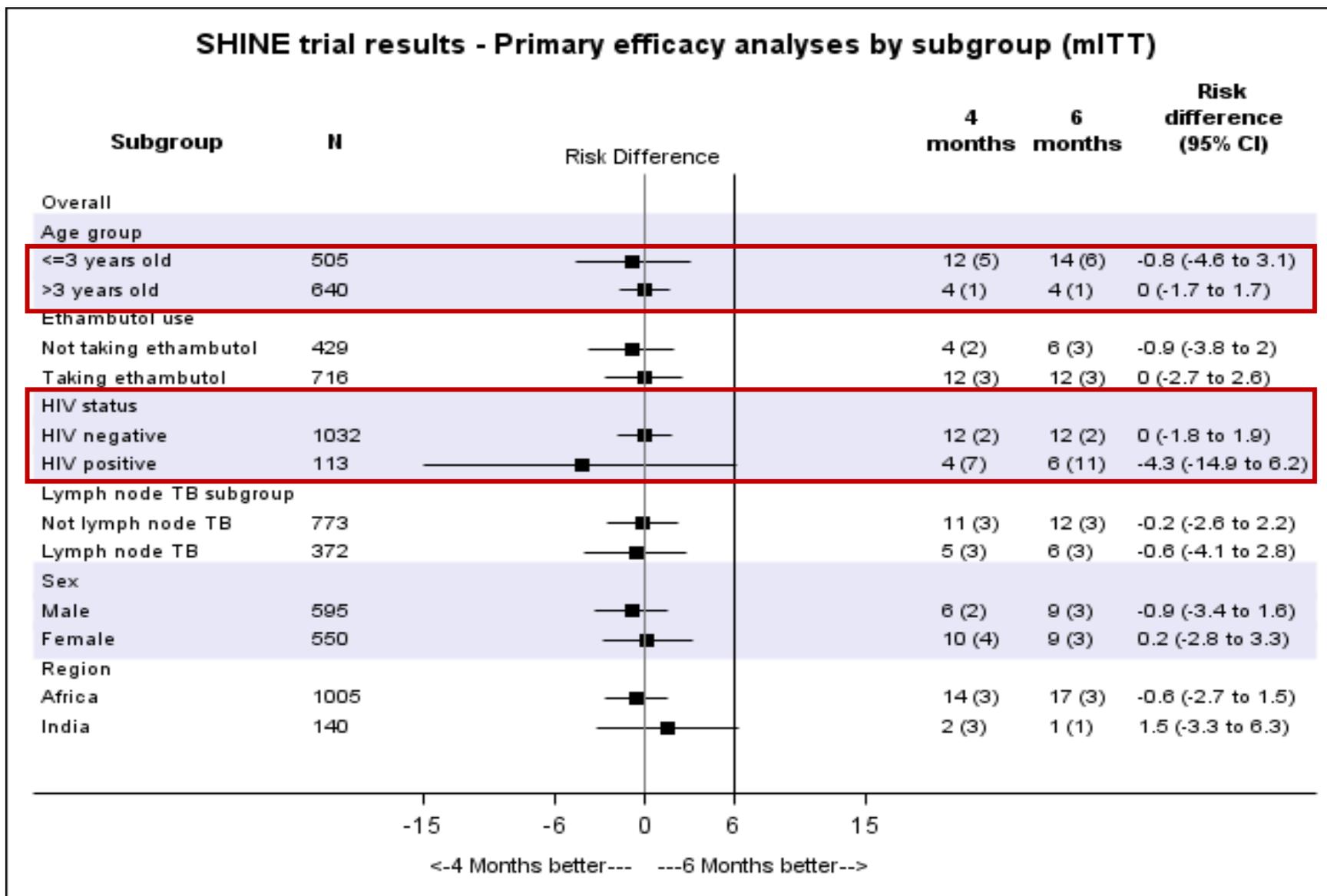
Per-protocol population 895 8/445 (2) 13/450 (3) -1.1 (-3.1 to 0.9)



34 неблагоприятных исхода (mITT):

	4 месяца N=16	6 месяцев N=18
Смерть от любой причины (после 16 недели)	7	12
Потеря наблюдения во время лечения (после 16 недели)	0	1
Рецидив туберкулеза	6	4
Продление лечения (неудача лечения)	2	0
Изменение лечения (неудача лечения)	1	1

Результаты эффективности по подгруппам (mITT)





Результаты по безопасности

	4 месяца N=602	6 месяцев N=602
Общее количество НЯ степени ≥ 3	49	66
Дети с как минимум 1 НЯ	47 (8%)	48 (8%)
После 16-й недели: НЯ степени ≥ 3	14	14
Дети с как минимум 1 НЯ	14 (2%)	12 (2%)
Побочные реакции (ПР)*	6 (1%)	11 (2%)
Общее количество СНЯ	88	104
Участники с по крайней мере одним СНЯ	75 (12)	75 (12)
До 16-й недели: количество СНЯ	35	50
Участники с по крайней мере одним СНЯ	33	40
После 16-й недели: количество СНЯ	53	54
Участники с по крайней мере одним СНЯ	47	44
Количество смертей	12 (2%)	19 (3%)
До 16-й недели: количество СНЯ	5	6
Смерти, предположительно связанные с ТБ	3	2
После 16-й недели: количество СНЯ	7	13
Смерти, предположительно связанные с ТБ	2	6

*11 / 17 побочных реакций были повышенные печеночные ферменты

Смерти в SHINE



Смерти в SHINE, в целом	31/1204 (2%)
Дети в ВИЧ	13/127 (10%)
Смерти, предположительно связанные с ТБ	13
Пневмония	6
Эпилепсия/судороги	2
Септицемия	1
Острая дыхательная недостаточность	1
Хроническая диарея	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Подозрение на туберкулез легких	1

Контекст: смертность детей младше 5 лет в общей популяции

Индия	35 per 1000 (4%)
Южная Африка	31 per 1000 (3%)
Уганда	41 per 1000 (4%)
Замбия	57 per 1000 (6%)

Оценка соответствия требованиям 4-месячного режима



Основные соображения:

Доступ к рентгенографии и бактериологическому исследованию, клиническая оценка



3м-16л

- На основе РГК
- Хpert MTB/RIF или Ultra отрицательный, следы или (очень) низкий
- Слабые симптомы, не требующие госпитализации



3м-16л

- Хpert MTB/RIF или Ultra отрицательный, следы или (очень) низкий (ЛТБ) или ТБ периферического лимфоузла
- Слабые симптомы, не требующие госпитализации



<10л

- ТБ периферического лимфоузла
- Слабые симптомы, не требующие госпитализации

Критерии включения в 4-месячное лечение нетяжелого туберкулеза



Основные соображения: доступ к рентгенографии грудной клетки и бактериологическому исследованию, клиническая оценка.



Легкие симптомы:

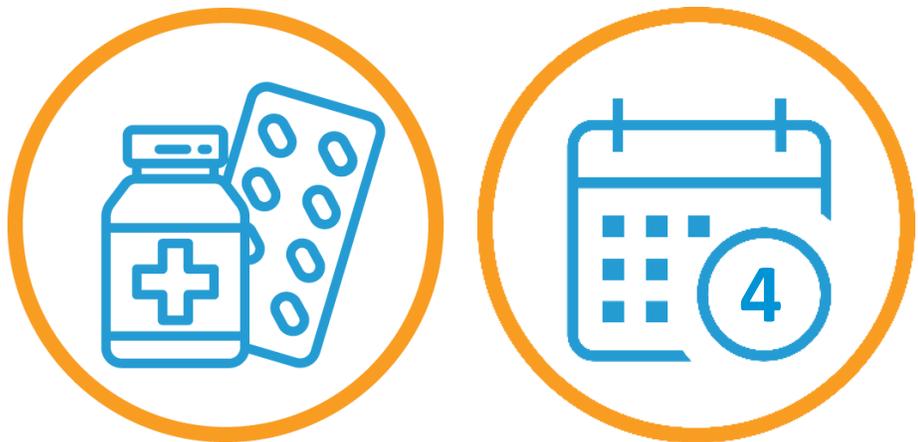


нет опасных признаков, нет асимметричных и постоянных хрипов, нет признаков ВТБ (кроме туберкулеза лимфатических узлов)



нет тяжелой острой недостаточности питания, респираторного дистресса, высокой температуры, сильной бледности, беспокойства, раздражительности или летаргии

Последующее наблюдение после начала 4-месячного режима без рентгенографии грудной клетки



Дети и подростки, которые начали 4-месячный режим без рентгенографии:



ежемесячное наблюдение



Ожидается, что симптомы исчезнут в течение 1 месяца

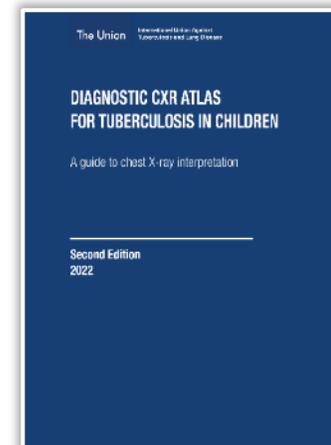


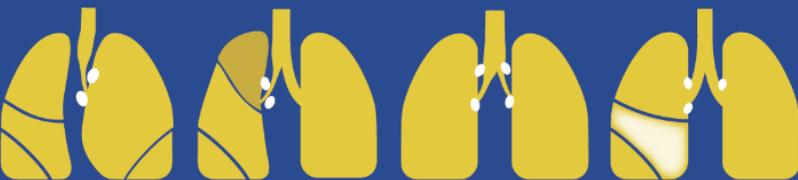
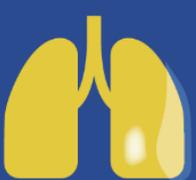
ожидается, что через 4 месяца ребенок будет чувствовать себя хорошо (включая состояние питания)



продолжить лечение в течение 6 месяцев, если клинического ответа не будет после 4 месяцев;
провести оценку на предмет лекарственно-устойчивого ТБ, заболеваний, не связанных с ТБ, и плохой приверженности лечению

Оценка тяжести: рентгенография грудной клетки



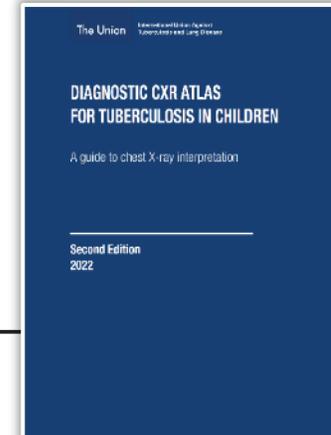
Нетяжелый	Тяжелый
Неосложненное заболевание лимф.узлов	Осложненное заболевание лимф.узлов
	
Первичный очаг	Первичный очаг с распадом 1
	
Неосложненный плевральный выпот	Осложненный плевральный выпот
	

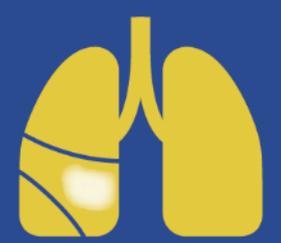
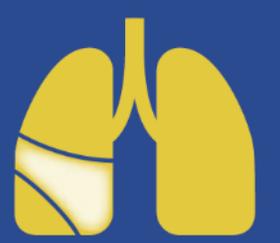
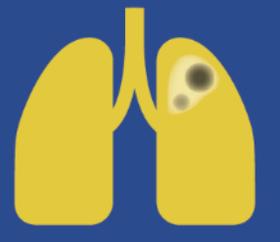
Диагностический атлас рентгенографии легких у детей с туберкулезом легких: руководство по интерпретации рентгенограмм грудной клетки для диагностики туберкулеза у детей, второе издание.

<https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children>

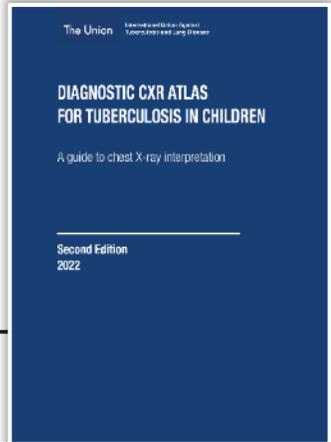
С библиотекой изображений

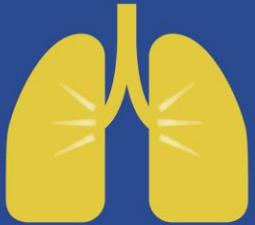
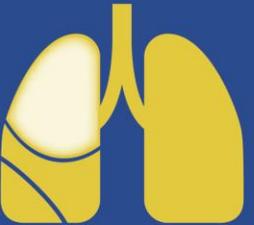
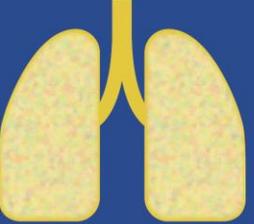
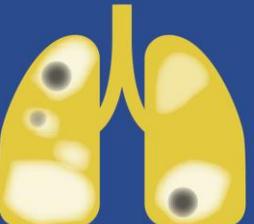
Оценка тяжести: рентгенография грудной клетки



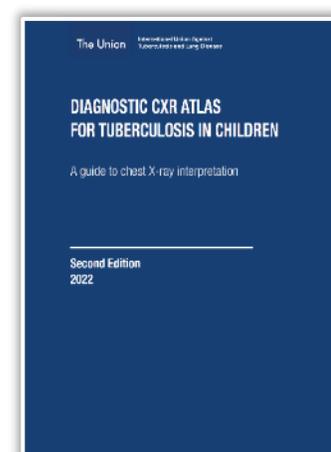
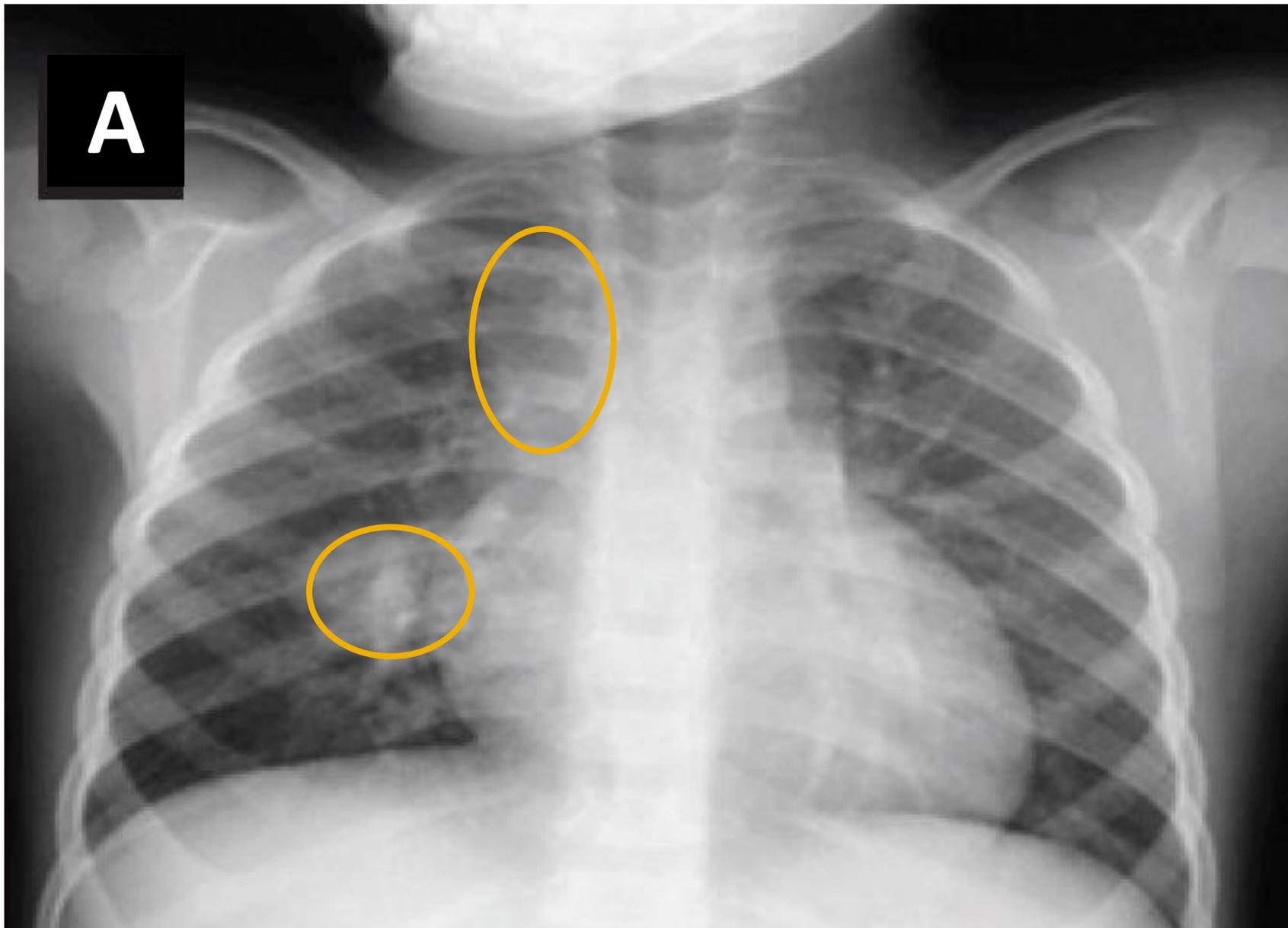
Нетяжелый		Тяжелый	
Альвеолярное затемнение: < 1 доли		Альвеолярное затемнение: вся доля или несколько долей	
			
Другое:		Другое:	
	Интерстициальная пневмония		Заболевание с полостями распада

Оценка тяжести: рентгенография грудной клетки

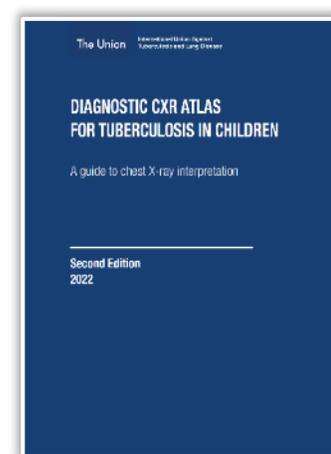
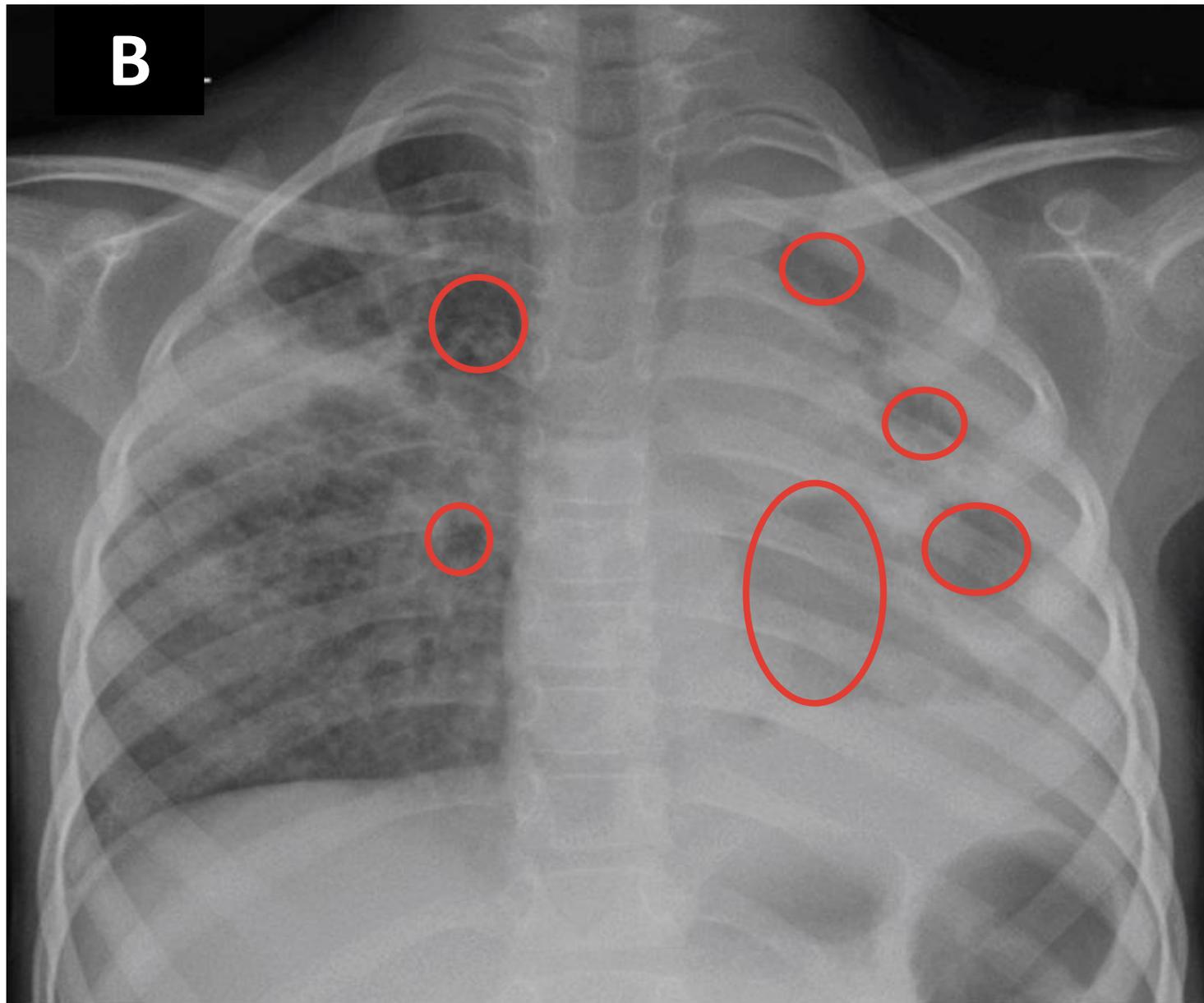


Нетяжелый		Тяжелый	
	Периферические инфильтраты		Экспансивная пневмония
			Милиарный ТБ
			ТБ бронхопневмония

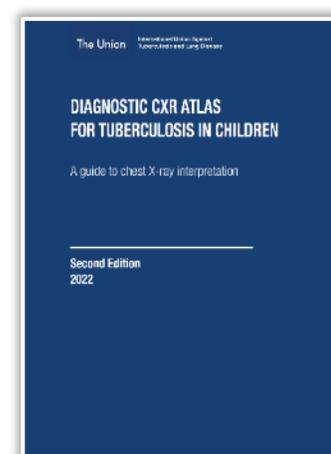
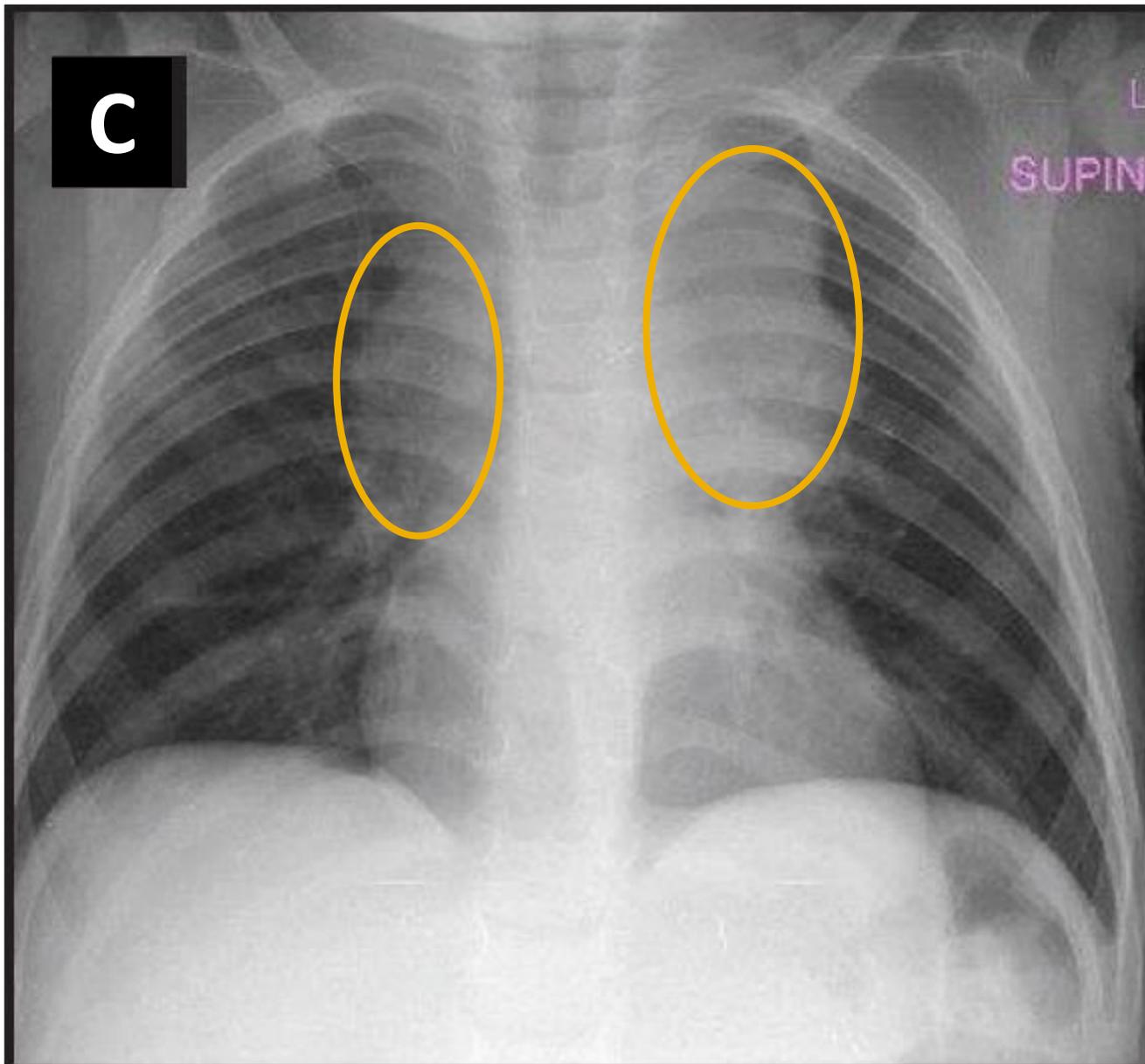
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



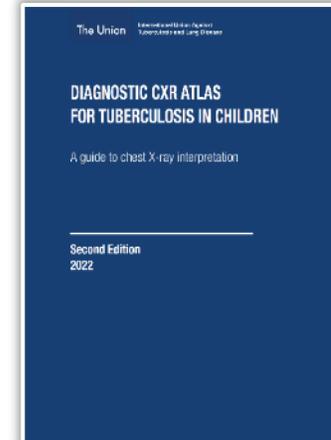
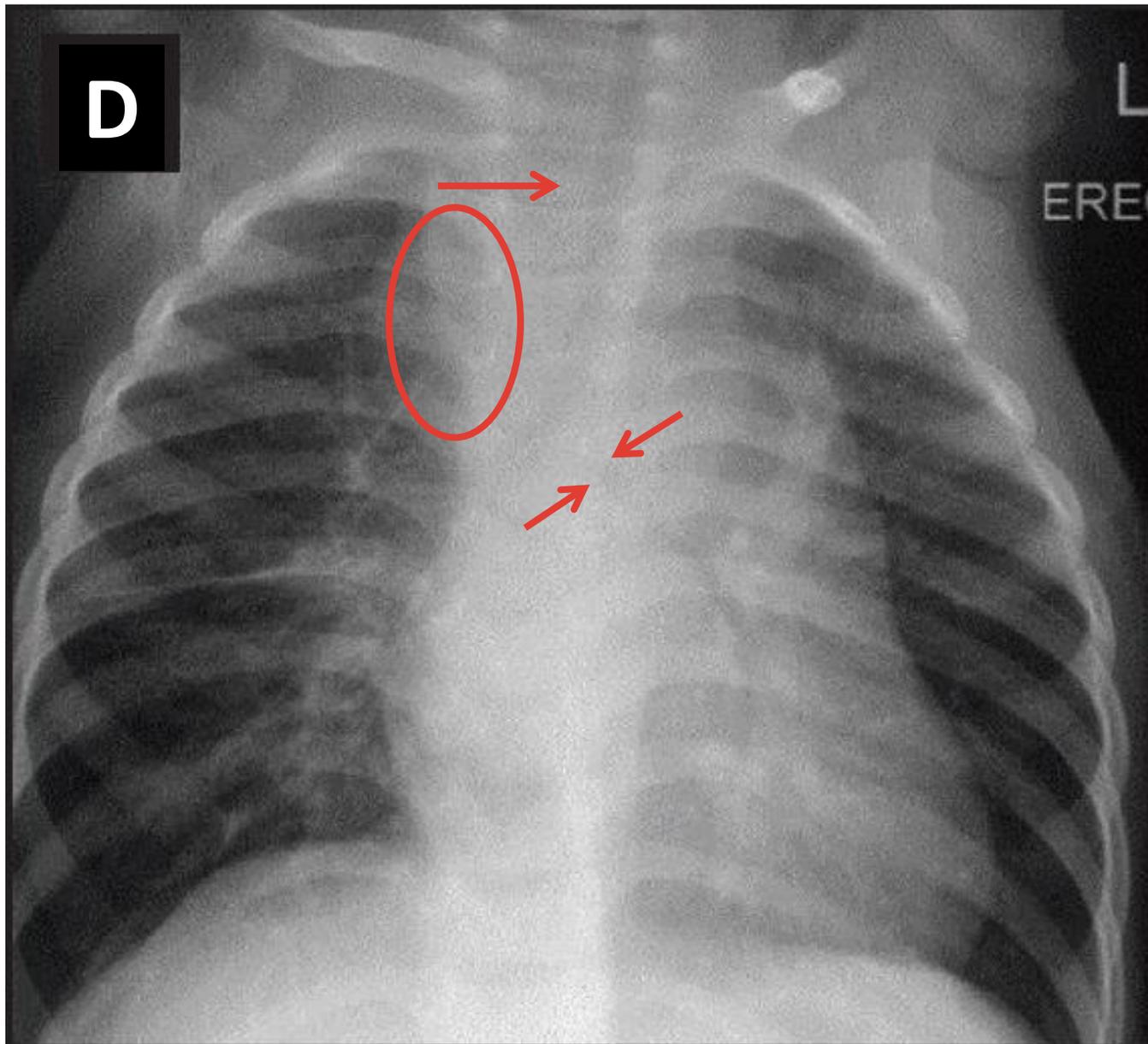
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



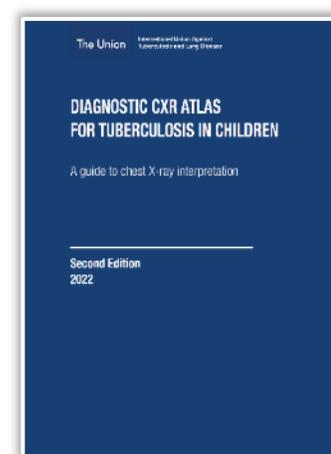
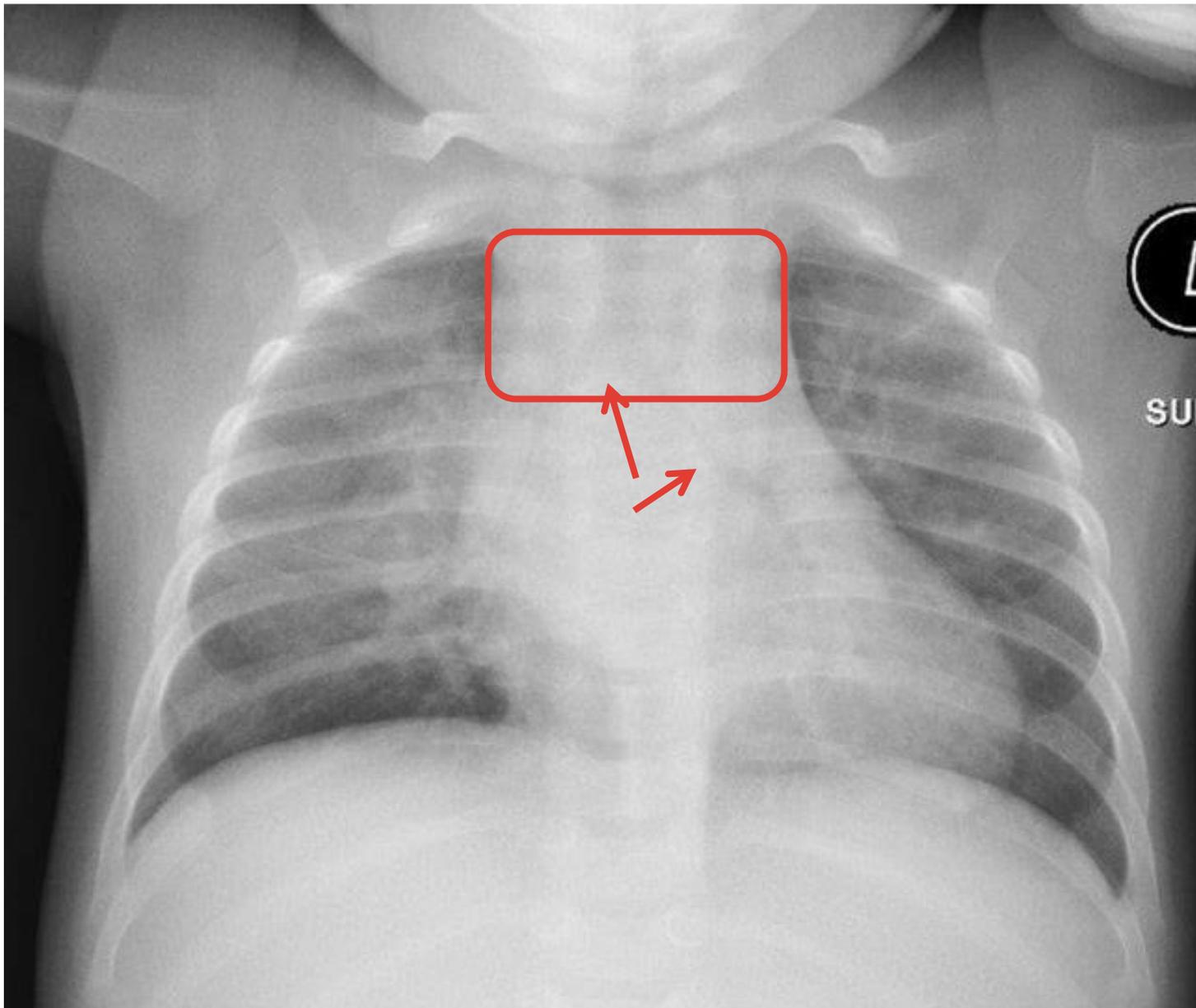
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?

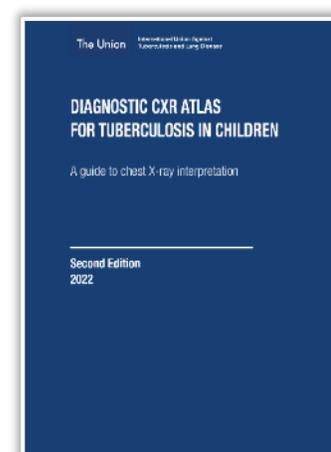
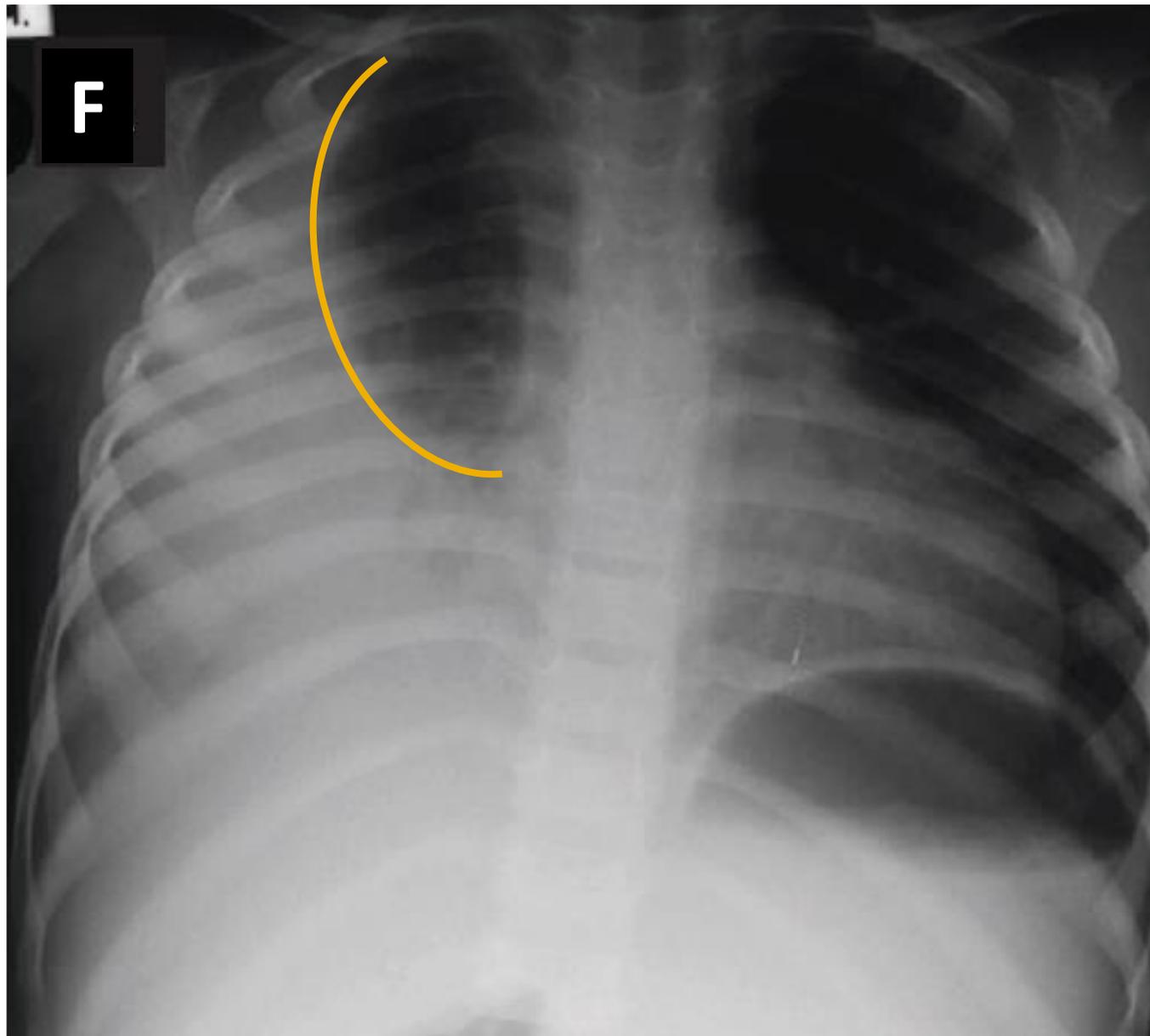


Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?

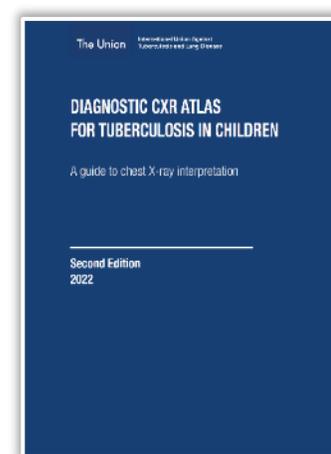
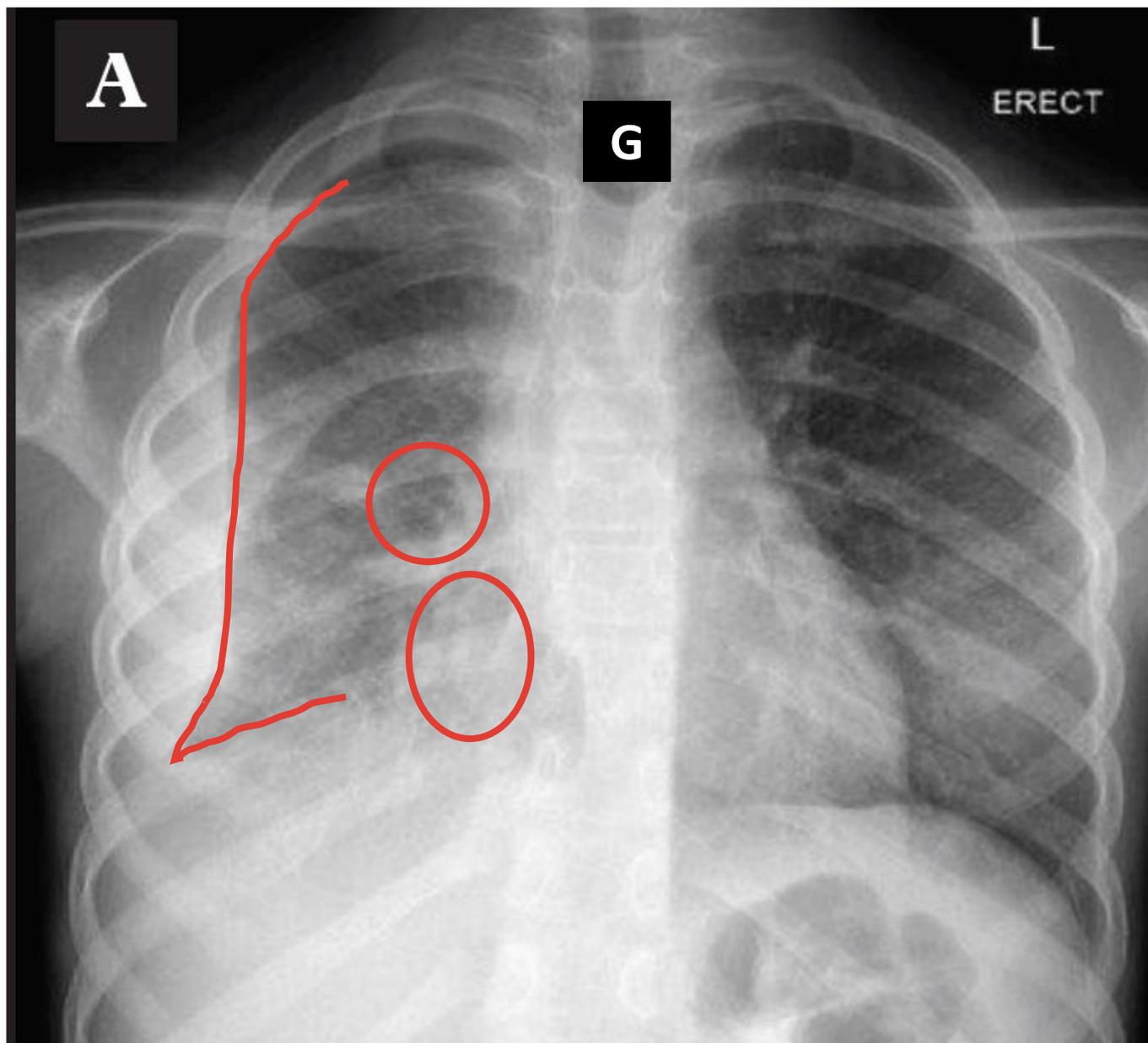


E

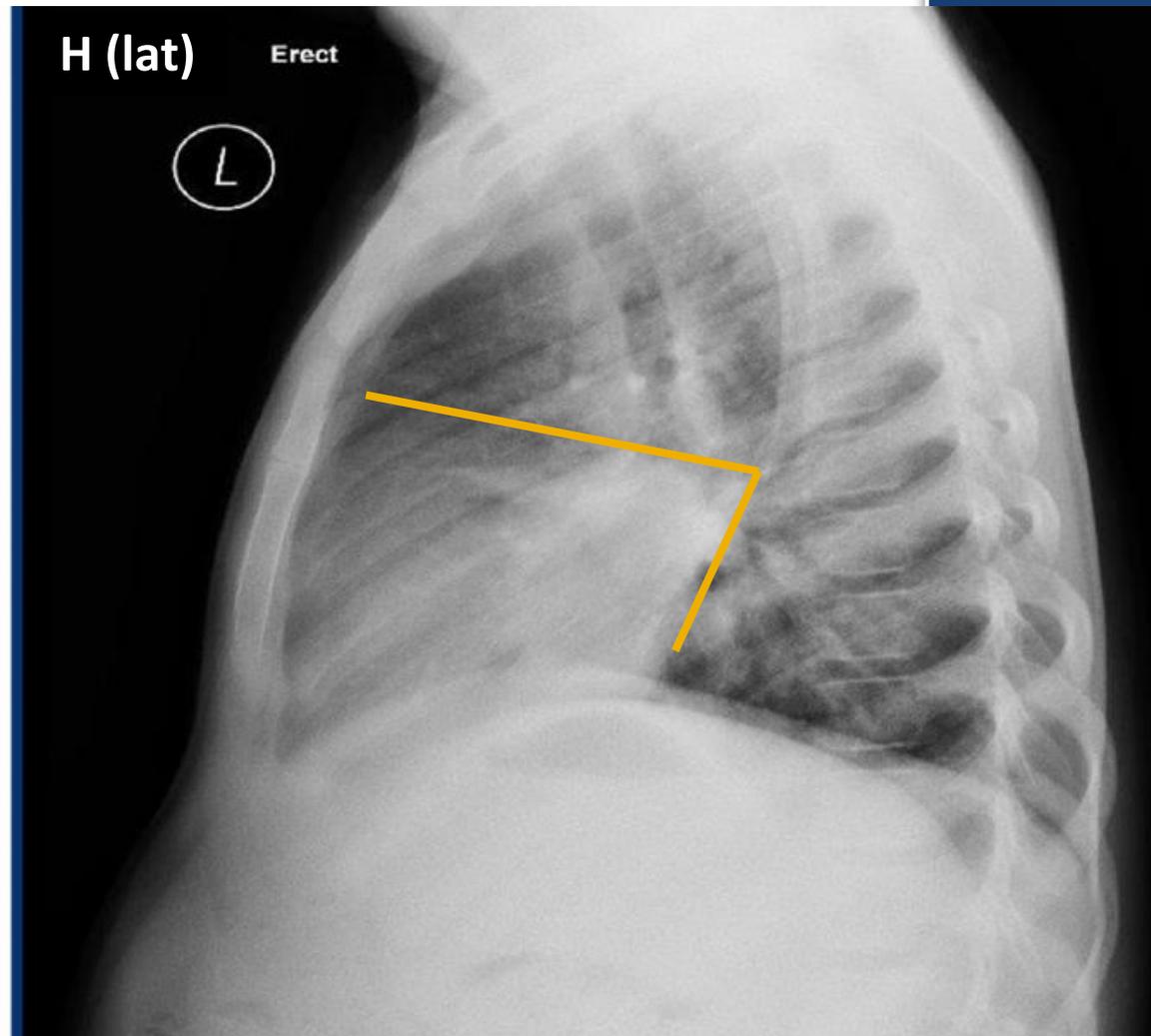
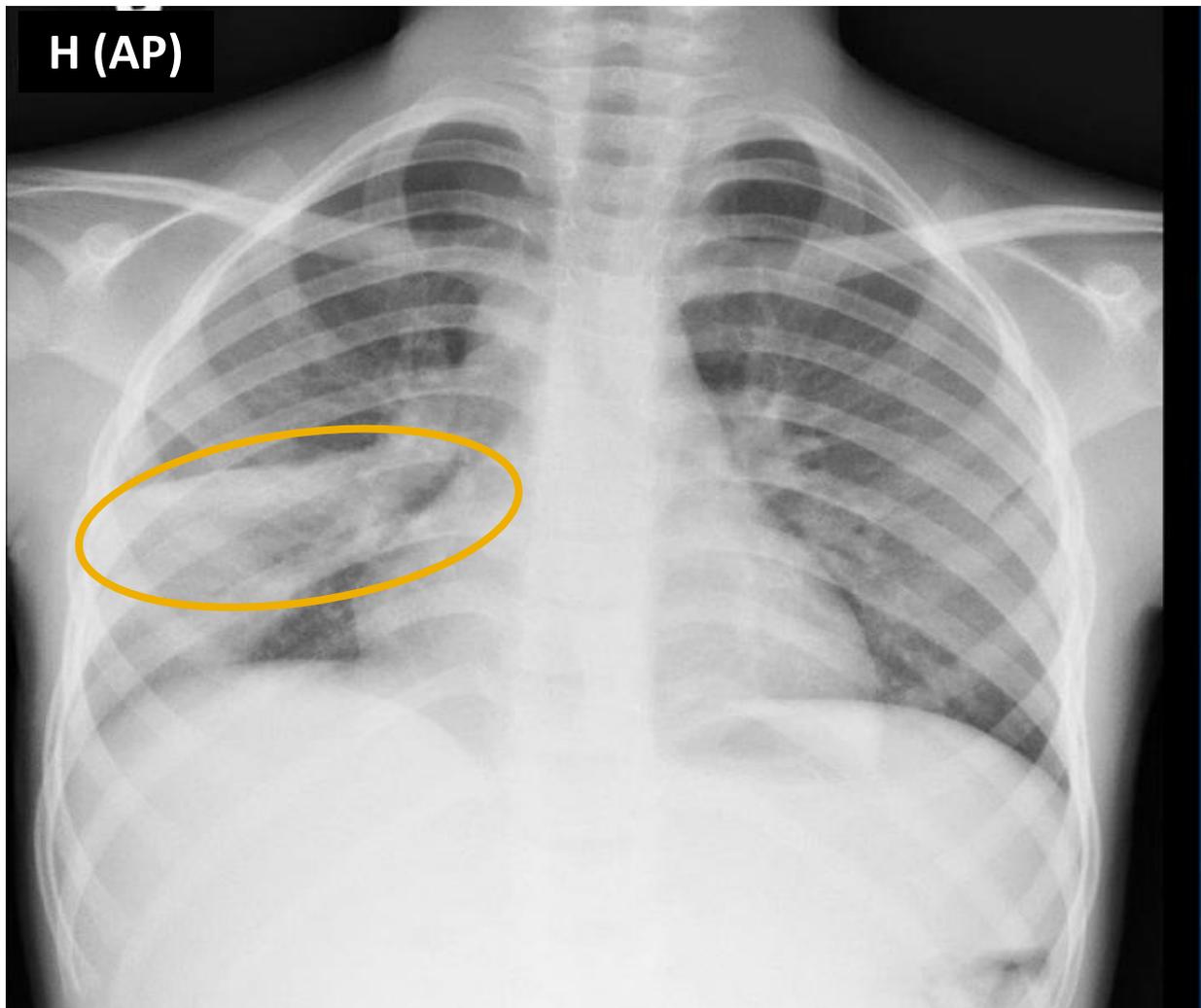
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



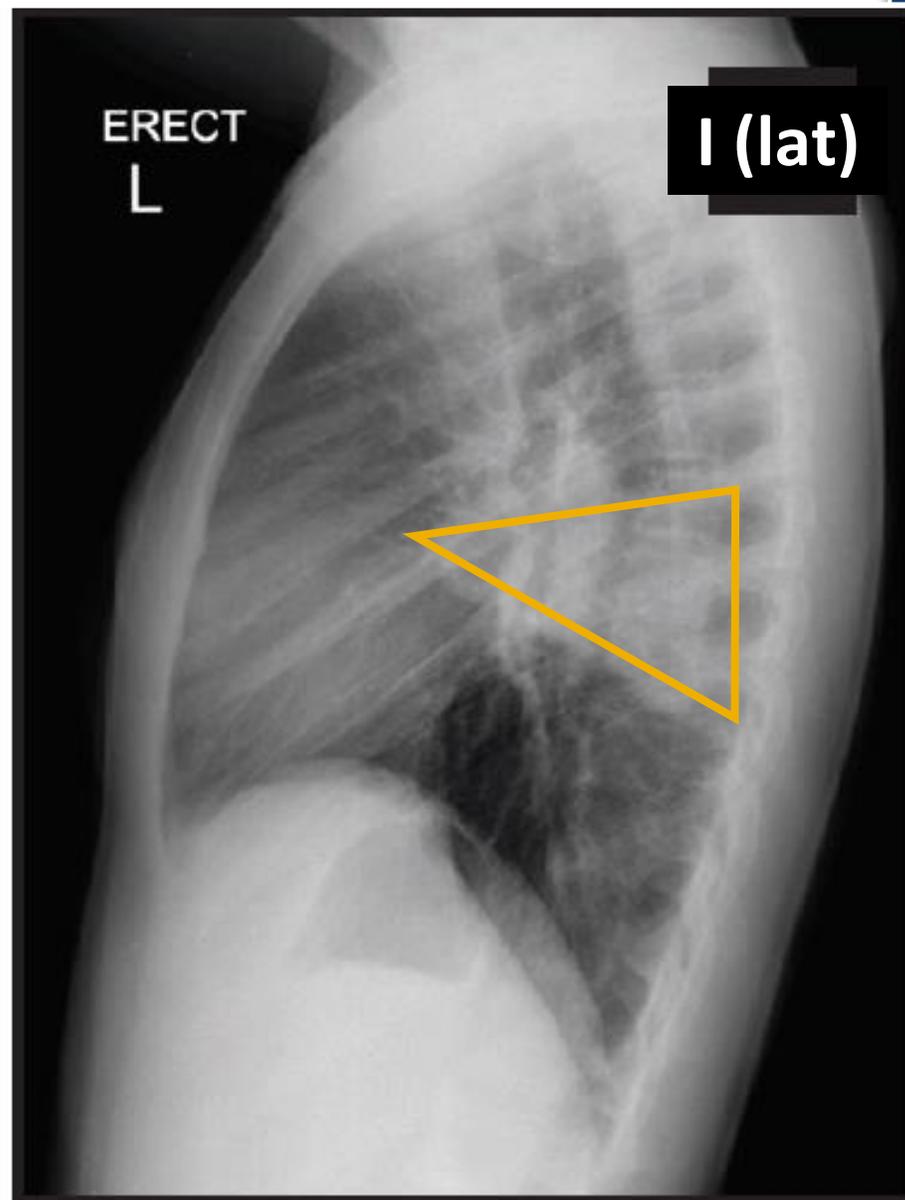
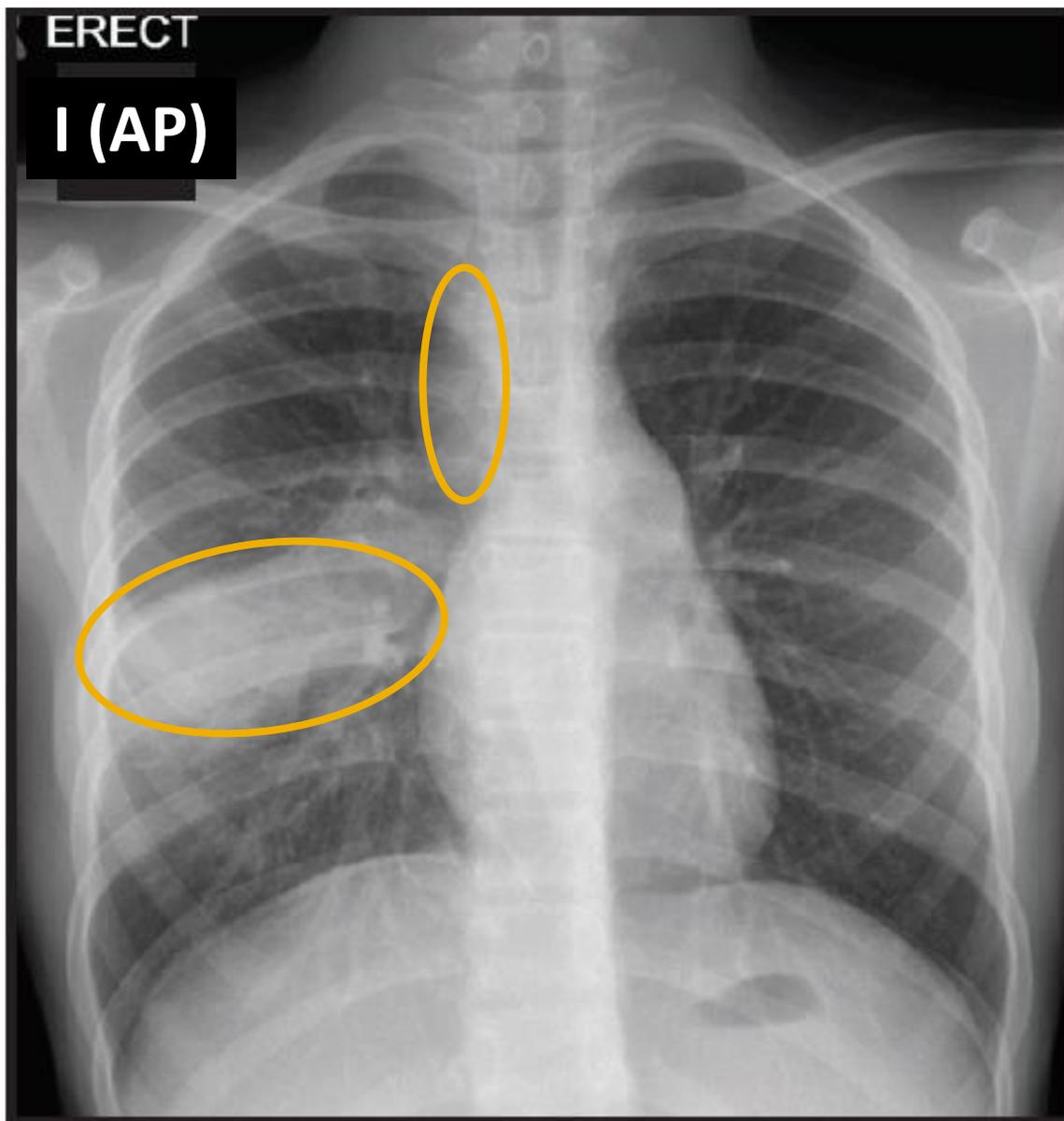
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



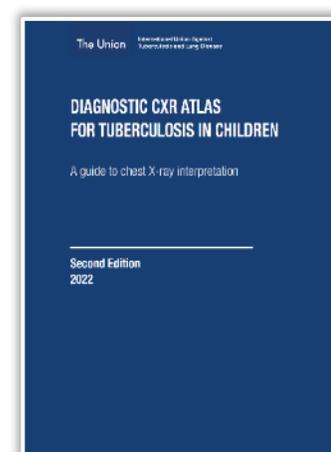
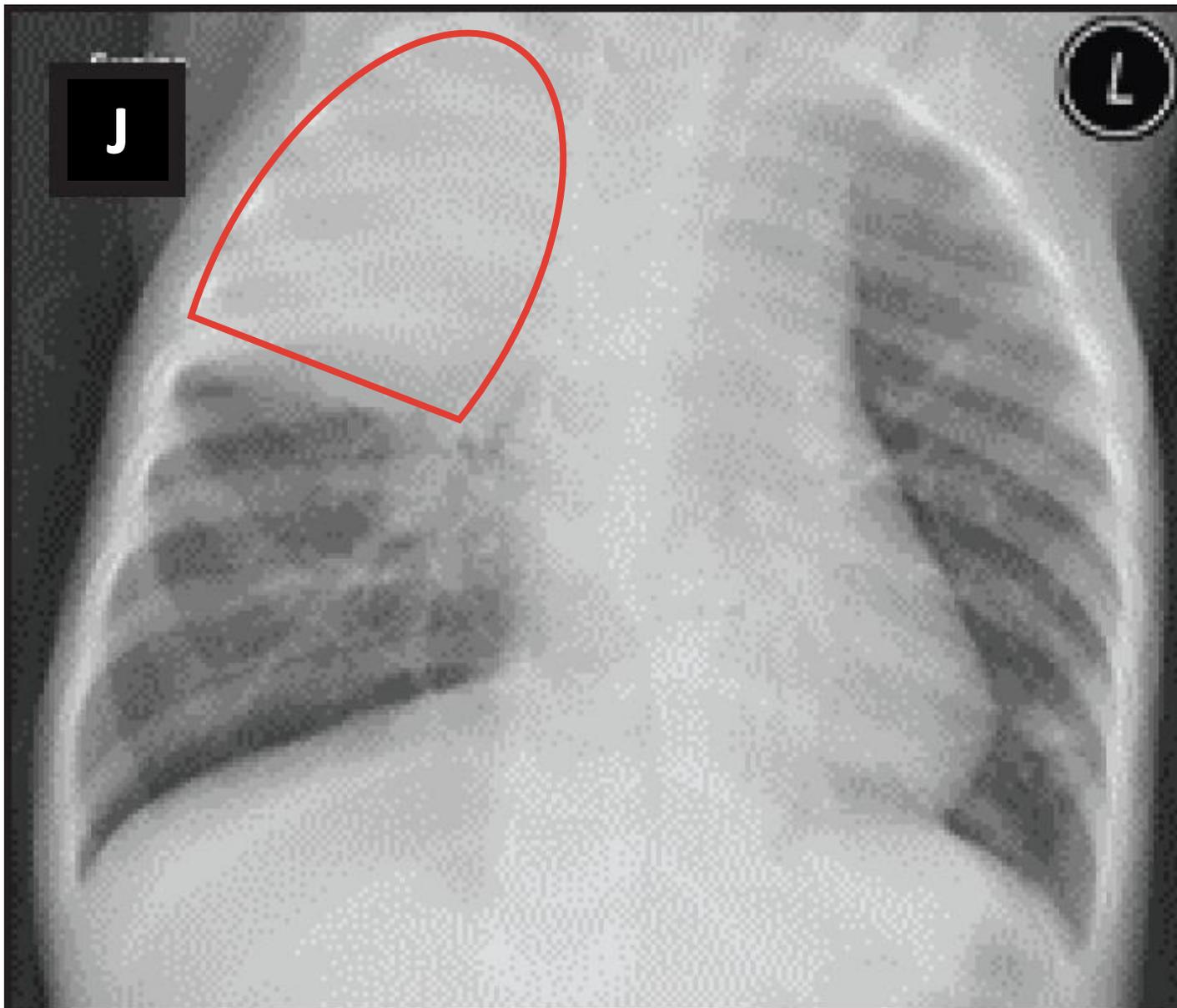
Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?

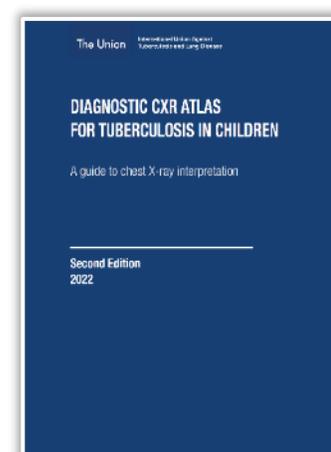
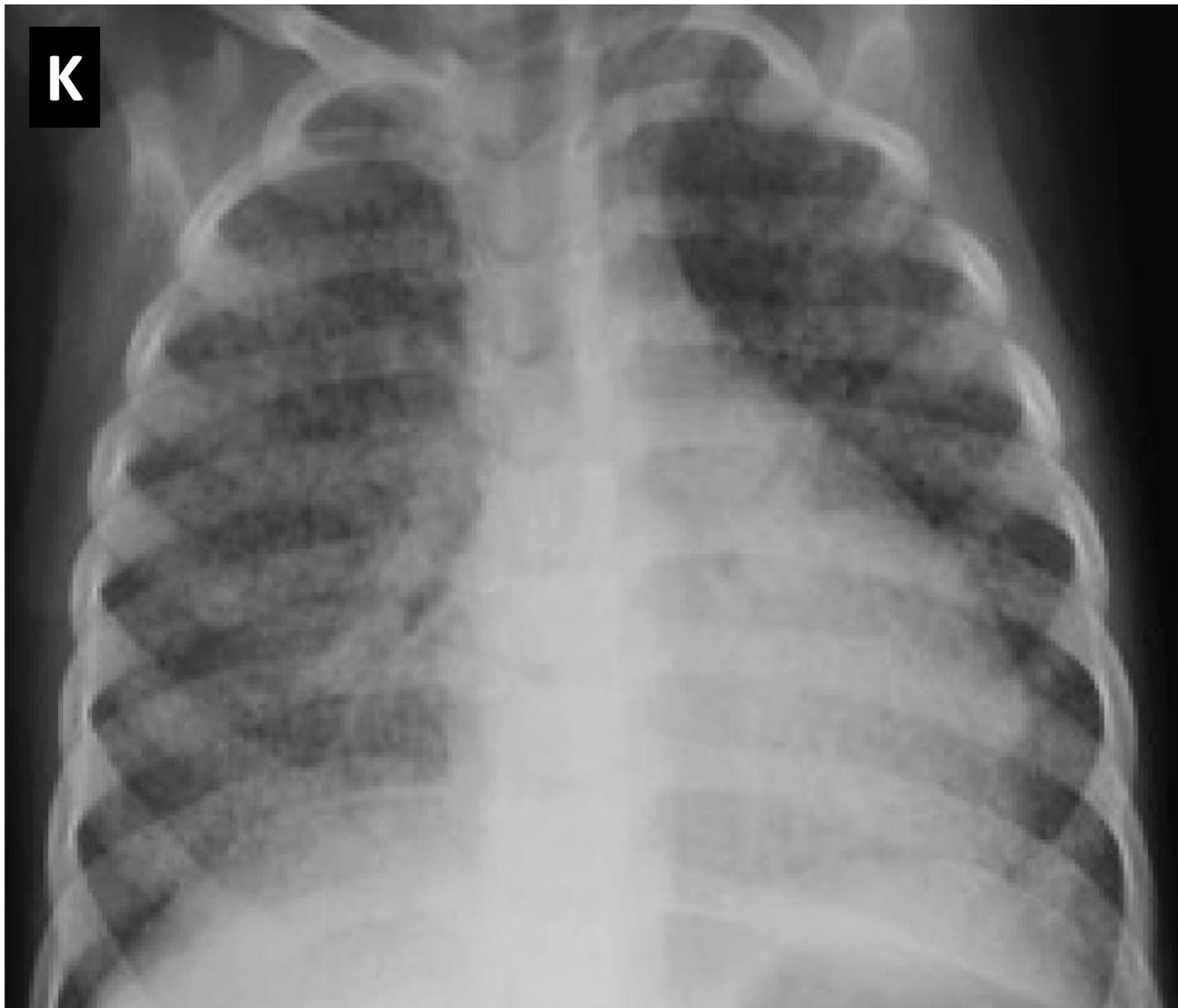


Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?

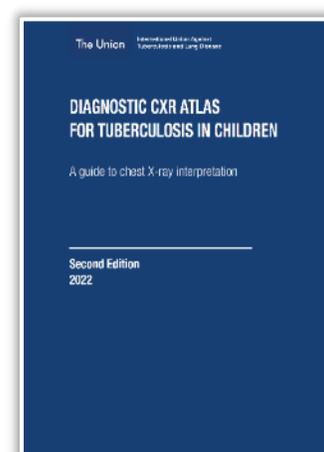
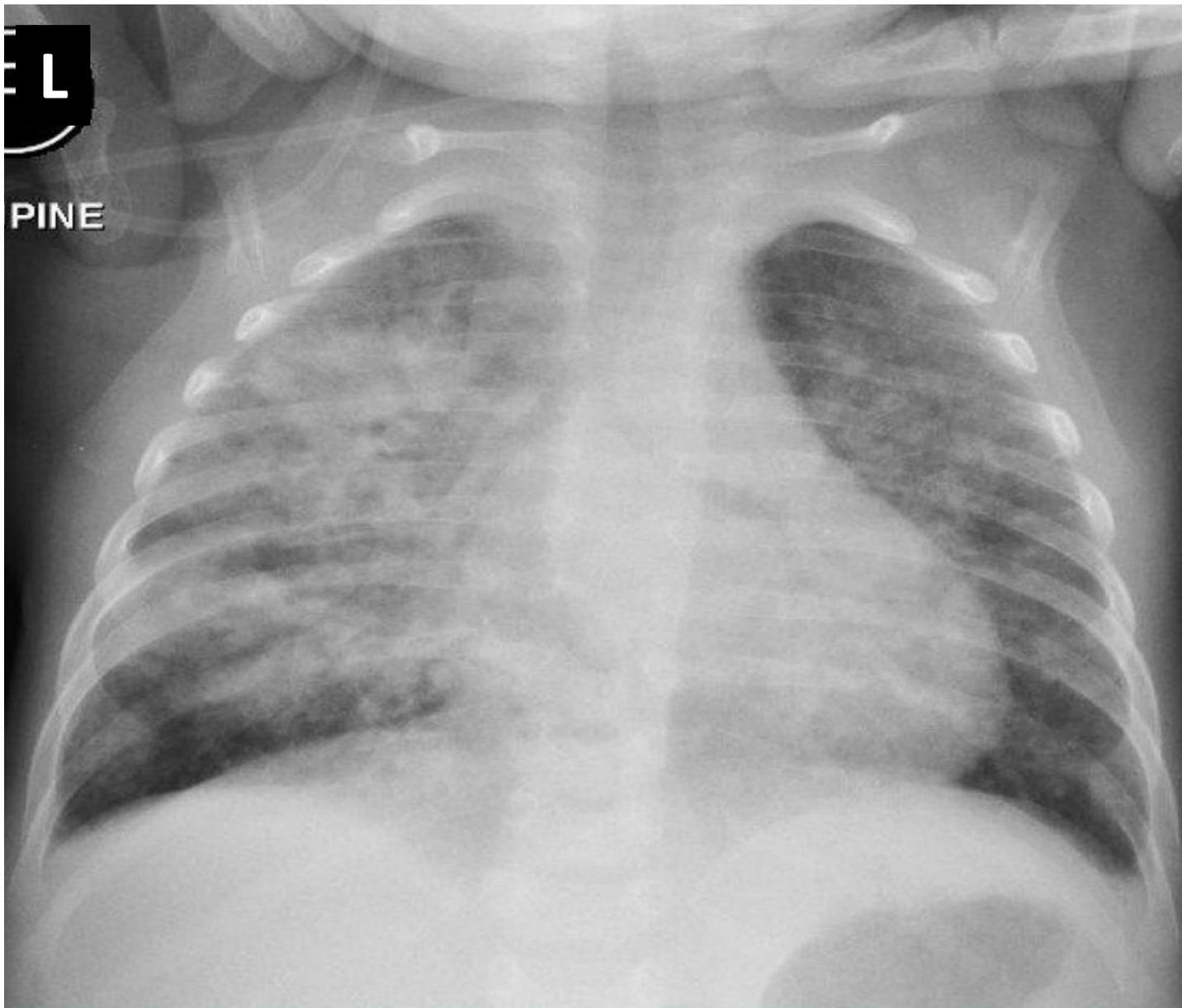


Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?

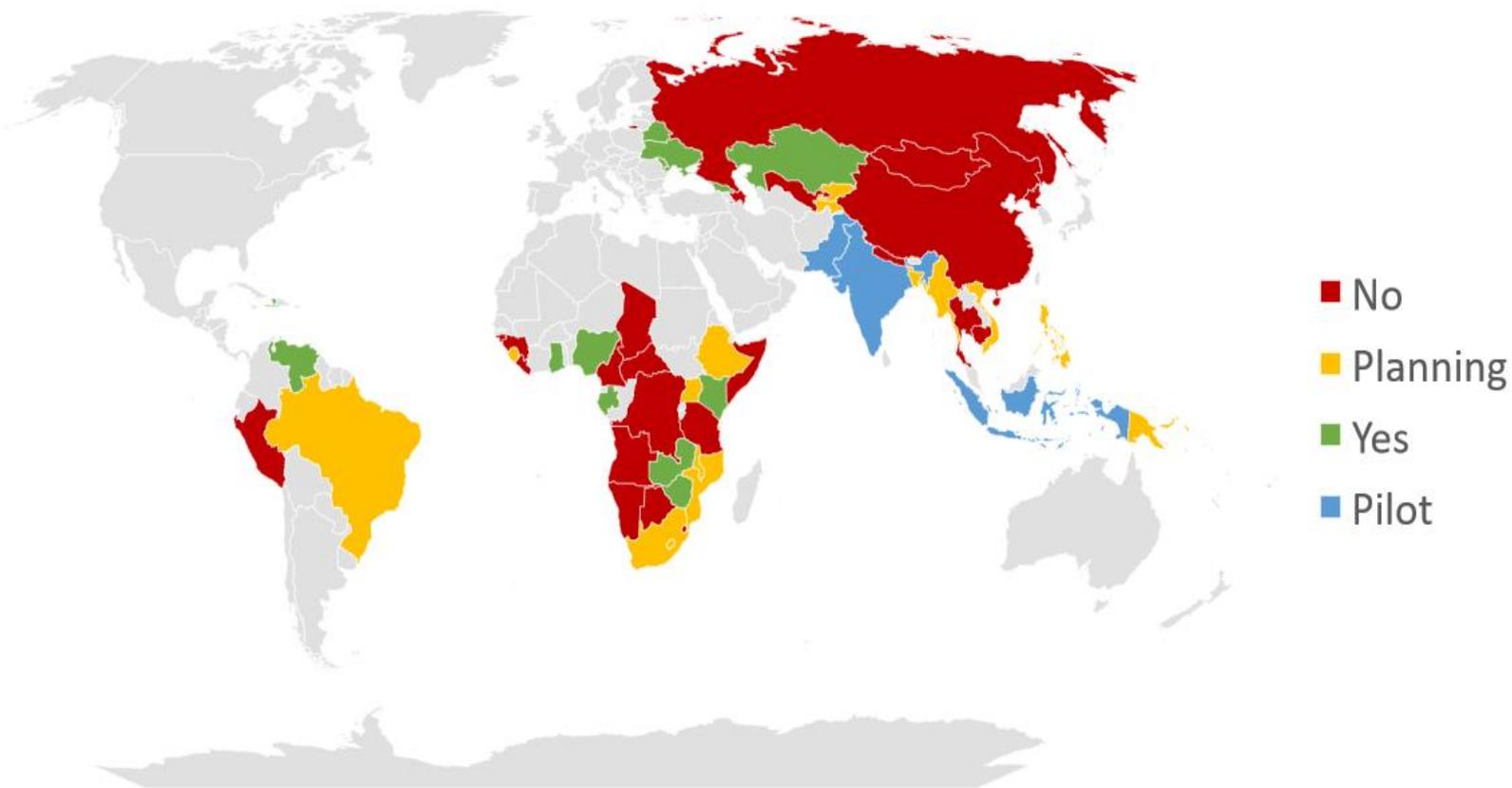
К



Тяжелая или нетяжелая форма туберкулеза?



Внедрение



Реализация все еще ограничена

- Только 2 страны с высоким бременем ТБ сообщили, что дети начали лечение в 2023 г.
- 9 стран с невысоким бременем ТБ сообщили, что дети начали лечение

Проблемы с принятием решения о национальном руководстве по оценке соответствия ВОЗ ГТВ и TDR планируют разработать пакет операционного исследования по внедрению



Благодарности

Группа исследования SHINE

Керри Вини, Тизиана Масини, Фараи Мавхунга, подразделение PCD, БТБ ВОЗ

Тереза Касаева, директор ГТБ ВОЗ

Спасибо за внимание!